



УДК 616.853 + 616 – 009.29 – 053

ТИКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, КОМОРБИДНОСТЬ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Н.А. ЕРМОЛЕНКО¹**Е.И. ЗАХАРОВА²****А.Ю. ЕРМАКОВ³***¹ Воронежская государственная
медицинская академия
имени Н.Н. Бурденко**² Воронежская областная
детская клиническая
больница № 1**³ Московский научно-
исследовательский институт
педиатрии и детской хирургии**e-mail: ermola@bk.ru*

Тики относятся к числу наиболее распространенных форм гиперкинезов среди детей и подростков, этиология которых до конца не ясна. Исследование показало высокую коморбидность тиковых расстройств (ТР) и эпилепсии, что подтверждается данными видео-ЭЭГ-мониторинга. Эпилептиформная активность у пациентов с ТР, даже при отсутствии эпилептических приступов, является неблагоприятным прогностическим фактором. В стартовой терапии тиков патогенетически обосновано назначение ГАМК-эргических препаратов (Пантокальцин). Дебют заболевания в возрасте до 7 лет при транзиторном и хроническом ремиттирующем течении с легкой степенью ТР позволяет назначать повторные курсы пантокальцина без назначения нейролептиков и антиконвульсантов.

Ключевые слова: дети, тики, эпилепсия, ЭЭГ, пантокальцин.

Тик – это внезапное, отрывистое, стереотипное движение в результате сокращения различных мышц, напоминающее произвольное, которое способно распространяться на несколько мышечных групп; со стороны больного возможна имитация и самоконтроль гиперкинеза [9]. Тики относятся к числу наиболее распространенных форм гиперкинезов среди детей, 8,5 до 200 случаев на 1000 детей [6], с преобладанием мальчиков 3:1 [4, 9]. Тики появляются у детей в возрасте от 2 до 18 лет, с пиком в 7-11 лет [3].

Этиология тиковых расстройств (ТР) до конца не ясна [2]. До недавнего времени существовали 2 основных теории возникновения тиков – генетическая детерминированность и нейрогенный стресс на фоне резидуально-органического поражения различных структур экстрапирамидной системы, но в настоящее время на первый план вышли генетические исследования для всех видов тиков – как для транзиторных, так и хронических [9]. Установлено, что в основе патогенеза ТР лежит дисрегуляция кортико-стриато-паллидо-таламо-фронтальных кругов и модулирующих их активность входящих моноаминергических систем, а также задержка созревания префронтальной коры [7].

Выраженность тиков обычно достигает максимума в возрасте 10-12 лет, и в 2/3 случаев уменьшаются в юношеском возрасте, а в редких случаях тяжелые тики сохраняются на протяжении всей жизни [5].

Существует дизонтогенетическая гипотеза синдрома ХТР, в пользу которой свидетельствует целый ряд клинических, патоморфологических и нейровизуализационных данных, прежде всего сам факт развития заболевания в период динамического становления мозговых функций и последующее его стационарное или регрессирующее течение [1].

Особенностью созревающего мозга является незавершенность процессов миелинизации и синаптогенеза, неравномерность созревания двух трансмиссерных систем: опережающее созревание возбуждающей системы – глутаматергической и запаздывающее – тормозной ГАМК-ергической системы с преобладанием пула возбуждающих нейронов над пулом тормозных [9].

Два десятилетия назад ТР было отнесено к пограничным состояниям, занимающим промежуточное положение между невротическими расстройствами и известными формами эпилепсии на основании отчетливых пароксизмальных эпилептиформных ЭЭГ-изменений и их сочетанием с клиническими проявлениями невротических расстройств. Эпилептогенез признавался центральным механизмом развития хронического течения тиковых расстройств [10, 11].

А.Gedye (1991), указав на сходство феноменологии тиков и лобных эпилептических припадков, предположил, что в основе тиков лежат патологические разряды в премоторных зонах коры, часть из которых не улавливаются ЭЭГ.

Данные о частоте эпилептиформных изменений на ЭЭГ очень противоречивы и составляют от 13,3% до 60% случаев [8, 12].

Verma, N.P., et. al. (1986) выявили эпилептиформные изменения у больных с тиками с частотой, в 5-7 раз превышающей значения в общей популяции. Авторами было обнаружено, что при отмене приема нейролептиков для лечения синдрома Туретта (СТ) частота изменений на ЭЭГ снижалась до 80 %.



В настоящее время имеющиеся данные о тяжести побочных эффектов нейролептиков заставляют вести поиск других методов медикаментозной терапии тикозных расстройств.

Нами проведено проспективное исследование, целью которого было определение частоты сочетания эпилепсии и/или эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей и подростков с первичными тиками по данным видео-ЭЭГ мониторинга, оптимизация терапевтических подходов.

Были включены пациенты от 3 до 15 лет, госпитализированные в специализированные психоневрологические отделения БУЗ ВО ВОДКБ № 1 в период с 2007 по 2013 годы с диагнозом при поступлении «хроническое тикозное расстройство».

Критериям исключения были текущий церебральный процесс воспалительного и нейродегенеративного генеза, гиперкинетический синдром на фоне резидуального поражения головного мозга, осложнения лекарственной терапии, другие пароксизмальные двигательные расстройства у детей.

На основании разработанных критериев включения и исключения в исследование вошло 116 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет (мальчиков 71,6% (n=83), девочек 28,4% (n=33); соотношение (2,5 : 1), средний возраст составил $9,0 \pm 0,6$ лет.

Были исключены 7 пациентов (5,7%), у которых при проведении обследования верифицирована эпилепсия с текущими приступами, которые ошибочно расценивались как тикозные гиперкинезы (миоклонические, миоклонии век с абсансами, фокальные моторные гемифациальные эпилептические приступы); 2 пациента были исключены в связи с подозрением на синдром PANDAS.

Группу сравнения составили 30 детей и подростков, не имевших неврологической патологии, госпитализированных в соматические отделения Воронежской областной детской клинической больницы № 1.

Всем пациентам проводились неврологический осмотр, нейровизуализационное исследование, нейропсихологическое тестирование, видео-ЭЭГ мониторинг по стандартным методикам в состоянии бодрствования и сна для выявления эпилептиформной активности и для проведения дифференциальной диагностики тиков и эпилептических приступов. Тяжесть тиков оценивалась по Йельской шкале выраженности тиков (YGTSS).

Изучалось влияние ГАМК-эргических, нейролептических и антиэпилептических препаратов на длительность и стойкость ремиссии тикозных гиперкинезов, динамику когнитивных функций и данные ЭЭГ.

Средний возраст дебюта ТР составил $5,5 \pm 0,4$ (1-12) лет. У 2/3 больных дебют заболевания был представлен локальными тиками, у 25% – распространенными тиками; дебют в виде изолированных вокализмов и obsessions (8,6% и 3,5% соответственно) отмечался у больных с синдромом Туретта. Средний балл тяжести дебюта тиков среди всех пациентов (n=116) составил $11,3 \pm 0,5$ балла, что соответствует легкой степени тяжести.

Средний возраст развернутой клинической картины (с ОКР, СДВГ, др. поведенческими нарушениями) составил $8,4 \pm 0,5$ лет, и при поступлении в стационар средний балл тяжести тикозного расстройства составлял $23,3 \pm 1,5$ балла, что соответствует средней степени тяжести. Средний балл тяжести ТР в дебюте и при поступлении в стационар отличался в разных возрастных группах, и был достоверно тяжелее в возрастной группе 7-12 лет.

Все пациенты имели хроническое тикозное расстройство, в 63,8% случаев – с ремитирующим течением, у 1/3 больных – с хроническим стационарным течением, у 1,7% – с хроническим прогрессирующим. Хронический ремитирующий тип течения ТР преобладал у детей до 12 лет, а хронический стационарный – у подростков 13-15 лет.

При проведении Видео-ЭЭГ выявлены 2 группы среди пациентов с ТР: I группа – пациенты с эпилептиформной активностью на ЭЭГ – 46,6% (n=54); II группа – пациенты без эпилептиформной активности на ЭЭГ – 53,4% (n=62).

В I группе (n=54) у 17 пациентов (32%) верифицированы эпилептические приступы в сочетании с ТР, у остальных пациентов (n=37) приступов за все время наблюдения не возникало. У 88,2% (n=15) пациентов эпилептические приступы присоединились после начала ТР, только у 2 пациентов (11,8%) тикозные гиперкинезы дебютировали после начала эпилепсии. Средний возраст присоединения эпилептических приступов составил $8,3 \pm 2,7$ лет. Данные об эпилептических синдромах, верифицированных у пациентов с ТР представлены в таблице.

Таблица

Эпилептические синдромы у пациентов с ТР (n=19)

Клинические варианты эпилепсии	Абс. число	Процент
Доброкачественные фокальные эпилепсии (ДФЭ)	6	31,6%
Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)	2	10,5%
Продолженная эпилептиформная активность во сне без приступов	2	10,5%
Симптоматическая / вероятно симптоматическая фокальная эпилепсия	9	47,4%
Всего	19	100%



Доброкачественные разряды детского возраста (ДЭРД) на ЭЭГ регистрировались у 10 пациентов с ТР (8,6%), что в 3 раза превышает популяционные значения, в том числе у 4 детей с развернутой клинической картиной ДФЭ.

Выявлены достоверные отличия в двух группах пациентов по клиническим особенностям течения ТР. Пациенты первой группы обращались в стационар достоверно ($p = 0,02$) в более раннем возрасте ($8,3 \pm 0,6$ лет), по сравнению с пациентами второй группы ($9,7 \pm 0,7$ лет), что связано с появлением развернутой клинической картины у них достоверно раньше ($7,8 \pm 0,6$ лет против $8,8 \pm 0,6$ лет; $p = 0,01$). Достоверной разницы в тяжести дебюта тикозного расстройства в двух группах выявлено не было. Средний балл тяжести при поступлении в стационар в двух группах достоверно не отличался.

При поступлении в стационар преобладали пациенты со средней и тяжелой степенью тяжести тикозных расстройств (55,5% – в I группе и 66,1% – во II группе), без достоверной разницы в двух группах. Среди больных I группы достоверно преобладали пациенты с распространенными тиками (55,6%, $n = 30$) против 43,5%, $n = 27$ во II группе ($p < 0,001$), а среди больных II группы – пациенты с генерализованной формой тика (54,8%, $n = 34$) против 37,0%, $n = 20$ в I группе ($p < 0,0001$).

Рисунок распространенных тиков был представлен простыми и сложными моторными тиками (морганием, отведением и вращением глазных яблок, подергиваниями мышц лица, головой, конечностями, животом, вздрагиваниями). Тики у больных с синдромом Туретта наблюдались во всех группах мышц (лицо, шея, плечевой пояс, живот, конечности), чаще имели более сложный характер, всегда сочетались с вокальными феноменами и имели в большинстве случаев сопутствующую патологию поведения. Число пациентов с локальной формой тика было немногочисленным с рисунком тика в виде морганий и зажмуриваний; в I группе локальные тики сочетались у одного пациента с эпилептиформной активностью ДЭРД, у троих – с текущими эпилептическими приступами.

Среди сопутствующих неврологических симптомов чаще встречались синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) – в I группе 38,9%, ($n = 21$), во II группе – 30,6%, ($n = 19$); обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и диссомнии – без достоверной разницы в двух группах. В I группе СДВГ преобладал у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами ТР. ОКР и другие нарушения поведения чаще сочетались с ТР тяжелой степени в обеих группах. Когнитивные нарушения достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись у больных I группы (61,1%, $n = 33$).

В I группе у 1/3 пациентов были выявлены различные формы эпилепсии. У 15 пациентов эпилептические приступы присоединились после начала тикозного расстройства, а у 2 пациентов – ТР появилось после манифестации эпилептических приступов. У 35,3% ($n = 6$) пациентов данной подгруппы, обратившихся в стационар по поводу тикозного расстройства, был установлен диагноз «эпилепсия» в связи с зафиксированными во время видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептическими приступами и/или характерной эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Другие нарушения поведения (агрессивность, аффективные расстройства, асоциальное поведение), заикание, энурез и мигрень встречались одинаково часто в обеих группах.

Число детей с нарушением внимания (34,0%, $n = 16$), пространственного праксиса (23,4%, $n = 11$), слухоречевой памяти (21,3%, $n = 10$) было достоверно больше в I группе в возрастной группе 3-6 лет ($p < 0,05$), но тяжесть когнитивных нарушений в двух группах не отличалась. Средний балл когнитивных нарушений при поступлении в стационар: в I группе $0,68 \pm 0,2$ балла, во II группе $0,57 \pm 0,2$ балла, что соответствует легкой степени тяжести, – без достоверной разницы.

Изучение фармакологического анамнеза показало, что на момент обращения в стационар больные имели в среднем в анамнезе три и более курсов лечения. Пациенты I группы получали достоверно меньше курсов лечения, чем пациенты II группы ($2,9 \pm 0,6^*$ против $4,8 \pm 0,8$, ($p < 0,0001$)), что связано с более ранним обращением в стационар в связи с более ранним возрастом развернутой клинической картины.

Наиболее часто назначались нейролептики (сонапакс, тиапридал, галоперидол) – в 45% случаев, ГАМК-эргические средства (пантокальцин, фенибут) и антиэпилептические препараты (депакин, кеппра) – в 37% и 18% случаев соответственно.

На фоне терапии ГАМК-эргическими препаратами в дебюте заболевания (пантокальцин $0,5$ мг/кг сут в течение 2-3 месяцев) улучшение в виде полной и неполной ремиссии отмечалось у 2/3 больных без достоверной разницы в двух группах.

В развернутой стадии ТР на фоне приема нейролептиков у 14 пациентов первой группы (25,9%) отмечалось ухудшение состояния, в том числе присоединение эпилептических приступов у 3 пациентов. Улучшение состояния с достижением полной ремиссии отмечалось в 81,5% случаев при назначении пациентам первой группы антиэпилептической терапии (вальпроаты $10-20$ мг/кг/сут).

Напротив во II группе на фоне приема нейролептиков у 80,7% ($n = 25$) пациентов отмечалась значительная положительная динамика. Ухудшения в поведении и ТР выявлено не было.



Таким образом, назначение нейролептиков у детей с эпилептиформной активностью на ЭЭГ в сочетании с тикозным гиперкинезом усиливает потенциальный риск возникновения эпилепсии. Необходимость применения видео-ЭЭГ-мониторинга в обследовании данной категории больных обусловлена высокой коморбидностью ТР и эпилепсии, а также высокой частотой диагностических ошибок. У пациентов в хроническом течении ТР необходимо проведение дифференцированного лечения препаратами с нейролептической и антиэпилептической активностью.

В стартовой терапии тиков патогенетически обосновано назначение ГАМК-эргических препаратов (пантокальцин). Дебют заболевания в возрасте до 7 лет при транзиторном и хроническом ремиттирующем течении с легкой степенью ТР позволяет назначать повторные курсы Пантокальцина без назначения нейролептиков и антиконвульсантов.

Литература

1. Eichele, H. Neural plasticity in functional and anatomical MRI studies of children with Tourette syndrome. / H. Eichele, K. J. Plessen, Behav Neurol. – 2013. – № 27(1). – P. 33-45.
2. Felling, R. J. Singer HS Neurobiology of tourette syndrome: current status and need for further investigation / R. J. Felling, H. S. Singer // J. Neurosci – 2011. – Aug 31. – № 31 (35). – P. 12387-12395.
3. Fernández-Alvarez, E Movement disorders in children: recent advances in management / E. Fernández-Alvarez // Indian J Pediatr. – 2009. – № 76 (5). – P. 531-6.
4. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis / T. Knight [et al.] // Pediatr Neurol. – 2012. – № 47 (2). – P.77-90.
5. Robertson, M. M. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective / M. M. Robertson, V. Eapen, A. E. Cavanna // J Psychosom Res. – 2009. – № 67. – P. 475-483.
6. Scahill, L. The Prevalence of Tic Disorders and Clinical Characteristics in Children / L. Scahill, M. Specht, C. Page // J Obsessive Compuls Relat Disord. – 2014. – № 1, 3 (4). – P.394-400.
7. Müller-Vahl KR Lateral frontal cortex volume reduction in Tourette syndrome revealed by VBM / M. Wittfoth [et al.] // BMC Neuroscience. – 2012. – № 14. – P. 13-17.
8. Айтбеков, К. А. Клинико-психофизиологическая характеристика детей с различными тиками: автореф. ... канд. мед. наук / К. А. Айтбеков. – СПб., 2011.
9. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей Руководство для врачей / под ред. Зыкова В. П. – М.: Триада-Х, 2008. – С. 187-212.
10. Карелина, И. В. Тикозное расстройство с затяжным течением у детей и подростков: дисс. ... канд. мед. наук / И. В. Карелина. – Оренбург. – 2005. – С. 229.
11. Ретюнский, К. Ю. Системные расстройства детского и подросткового возраста с затяжным неблагоприятным течением: дисс. ... докт. мед. наук / К. Ю. Ретюнский. – Томск. – 2003. – С. 387.
12. Федосеева, И.Ф. Патогенетическое обоснование повышения эффективности диагностики и терапии тикозных гиперкинезов у детей: автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. ... мед. наук / И.Ф. Федосеева. – Кемерово. – 2012.

TIC DISORDERS IN CHILDREN AND TEENAGERS, COMORBIDITIES WITH EPILEPSY

N.A. ERMOLENKO¹

E.I. ZAHAROVA²

A.Y. ERMAKOV³

¹⁾ Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, Voronezh

²⁾ Budgetary Institution of Health of Voronezh Region «Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1»

³⁾ Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

e-mail: ermola@bk.ru

Tics are the most common forms of hyperkinesias among children and adolescents, etiology which is not clear. The study finds high comorbidity of tic disorders (TD) and epilepsy confirmed by the data of video-EEG monitoring. Epileptiform activity in patients with tics, even in the absence of epileptic seizures is an adverse prognostic factor and determines the potential accession of epilepsy, especially against the backdrop of therapy medication with a neuroleptic activity. The drugs of choice at the onset of the Tics are pantocalcin. The debut of the disease before the age of 7 years with transient and chronic remittent course with mild TD allows you to assign repeated courses pantokaltsina without prescription antipsychotics and anticonvulsants.

Key words: children, epilepsy, Tics, EEG, pantocalcin.